



TURBOGENEN ZIJN EVOLUTIE TE SLIM AF

Ooit was het een belangrijk voedingsgewas voor Noord-Amerikaanse Indianen, maar tegenwoordig geldt de tweehuizige amarant (*Amaranthus palmeri*, een pseudograan) als een vervelend onkruid in het midden en zuiden van de Verenigde Staten. Omdat hij goed bestand is tegen droogte en grote hoeveelheden stikstof op kan nemen, is hij een geduchte concurrent van belangrijke landbouwgewassen als katoen en soja. De gebruikelijke bestrijding met glyfosaat loopt bovendien tegen haar grenzen aan omdat de plant resistent is of dreigt te worden.

De introductie van een turbogeen (gene drive) kan de voortgaande woekering van amarant tot staan brengen. Dat is althans één van de toepassingen die worden

genoemd in het vorig jaar verschenen rapport 'Gene Drives on the Horizon' van de Amerikaanse NAS (National Academies of Sciences, Engineering & Medicine). Een mogelijkheid is om de plant te voorzien van een turbogeen waarmee de resistentie tegen glyfosaat wordt doorbroken. Een andere optie is een turbogeen dat ervoor zorgt dat de plant alleen nog maar mannelijke nakomelingen produceert, waardoor die binnen enkele generatie is uitgestorven.

GENEN REDIGEREN

Gene drives of turbogeenen zijn een natuurlijk fenomeen dat al meer dan een eeuw bekend is. Kenmerkend is dat ze in enkele generaties een erfelijke eigenschap door een hele generatie verspreiden. Volgens de wetten van Mendel heeft

Gene drives zijn turbogenen die zich binnen enkele generaties in een populatie verspreiden. Wetenschappers zien kansen om die snelle verspreiding van turbogenen te gebruiken om ziekten en plagen bij mens, dier, plant en ecosystemen te bestrijden. Onomkeerbaarheid van de gevolgen dwingt ons echter om na te denken over de vraag of alles mag wat kan, vindt **Joost van Kasteren.**

Amarant, van voedingsgewas tot resistent onkruid.

een erfelijke eigenschap een kans van 50 procent om overgedragen te worden naar een volgende generatie, maar bij een gene drive is die overdracht soms wel honderd procent.

Een halve eeuw geleden werden al pogingen gedaan om de malariamug uit te roeien door met behulp van gene drives het aantal vrouwtjes te verminderen. Indertijd ontbrak het de biologen echter aan gedetailleerde kennis van het genoom en aan de technieken om het te manipuleren. Dat is nu anders. Sinds een aantal jaren beschikken we over de techniek om genen te redigeren zoals je met een tekstverwerker een tekst bewerkt. Met CRISPR kun je heel gericht genen

toevoegen, verwijderen of veranderen, inclusief het inbouwen van een turbogen dat zich binnen enkele generaties verspreidt door de hele populatie.

Twee jaar geleden bijvoorbeeld slaagden onderzoekers van de Universiteit van Californië in San Diego erin om zo'n turbogen in te bouwen in een fruitvliegje, waardoor nagenoeg alle nakomelingen in het lab een gele kleur kregen. Inmiddels is het ook gelukt om een turbogen te introduceren in de malariamug *Anopheles stephensi* dat ervoor zorgt dat de veroorzaker van malaria, *Plasmodium*, niet meer wordt opgenomen door de mug en zich dus ook niet meer kan verspreiden. Een andere malariamug is in het lab



Turbogen voorkomt dat de malariamug Plasmodium opneemt, de veroorzaker van malaria.

voorzien van een turbogen dat vrouwelijke nakomelingen steriel maakt, waardoor de hele populatie zou uitsterven.

GENERATIE TIJD

Op dezelfde manier zou je ook plaaginsecten in de landbouw van een turbogen kunnen voorzien, dat ze (weer) gevoelig maakt voor bestrijdingsmiddelen of dat de mannelijke of vrouwelijke nakomelingen steriel maakt, zodat de populatie uitsterft. Anders dan bij malariamuggen, zijn er nog geen voorbeelden bekend van dergelijke toepassingen, maar we mogen aannemen dat de techniek de actieve belangstelling heeft van Monsanto's, Syngenta's en Bayers van deze wereld. Dat geldt waarschijnlijk ook voor de bestrijding van onkruiden, zij het dat niet ieder onkruid zich daarvoor leent.

Voor succesvol gebruik van gene drives moeten plant of dier zich geslachtelijk voortplanten en mag de generatietijd niet te lang zijn, omdat de verspreiding anders te langzaam gaat. Bij mensen bijvoorbeeld - met een generatietijd van pakweg 25 jaar - zou de verspreiding van een turbogen vele honderden jaren duren. Bij bacteriën, schimmels en oömyceten zoals fytoftora, heeft het inbouwen van een turbogen ook weinig zin omdat die zich

niet geslachtelijk voortplanten. Niet alleen duurt de verspreiding lang, maar als het gen geen evolutionair voordeel oplevert, zal het ook weer snel verdwijnen.

Het gebruik van gene drives blijft niet beperkt tot insecten als de malariamug of eenjarige planten zoals de amarant. Kevin Esvelt, biologisch ingenieur aan het MIT kijkt bijvoorbeeld of het mogelijk is om een bepaalde muizensoort (witvoetmuis) die voorkomt op het eiland Nantucket voor de kust van Massachusetts van een turbogen te voorzien. Die muis is de belangrijkste vector op het eiland voor de ziekte van Lyme. Door hem te voorzien van genen die antilichamen maken tegen de bacterie die de ziekte veroorzaakt, wordt de cirkel doorbroken en verdwijnt de ziekte van Lyme. De volgende stap is het uitzetten van tienduizenden gemodificeerde muizen op Nantucket Island, om de niet-gemodificeerde dragers van de ziekte van Lyme te verdringen.

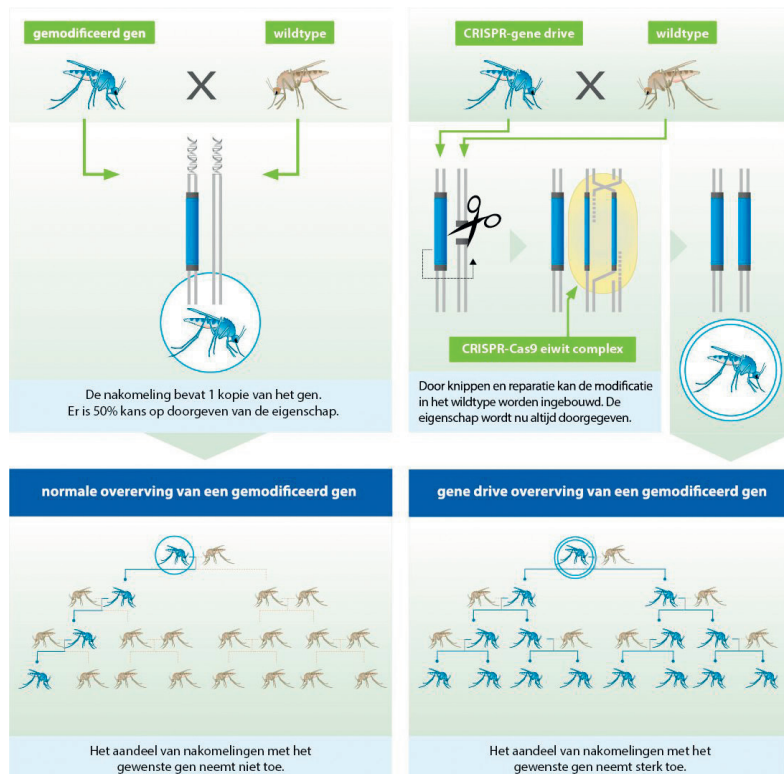
TROJAANS WIJFJE

Op de tekentafel liggen nog veel verdergaande plannen om gene drives te gebruiken voor het uitroeien van soorten. De regering van Nieuw-Zeeland heeft in de zomer van vorig jaar de ambitie uitgesproken om voor 2050 - over ruim dertig



Door de witvoetmuis genetisch te modifieren zou hij geen gastheer meer kunnen zijn voor *Borrelia burgdorferi*, de veroorzaker van de ziekte van Lyme.

Het verschil in overerving tussen een 'gewoon' gemodificeerd gen en een gene drive van een gemodificeerd gen. (Bron: Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad Trendanalyse Biotechnologie 2016)





Possum: een plaag in Nieuw-Zeeland, maar beschermd in Australië

jaar dus - alle ratten, muizen, wezels, verwilderde katten en andere beesten die de inheemse soorten bedreigen, uit te roeien. Geen eenvoudige opgave. Het is eerder vertoond, maar meestal op betrekkelijk kleine eilanden. Maar nog nooit op een groep eilanden met een gezamenlijk oppervlak van dat van Groot-Brittannië en Nederland samen.

Naast gebruikelijke methoden zoals jagen, het zetten van vallen en giftig lokaas wordt ook serieus gekeken naar gene drives. Daarmee zouden alleen mannelijke nakomelingen geproduceerd kunnen worden, zodat de populatie muizen of ratten binnen enkele generaties uitsterft. Een andere mogelijkheid is om een gen in de populatie te introduceren, dat de dieren extra gevoelig maakt voor een bepaalde gifstof. Een techniek die ook wordt overwogen is die van het Trojaanse Wijfje. Daarbij wordt het DNA in de mitochondriën - de energiecentrales van de cel - gemodificeerd met als één van de effecten dat mannelijk sperma onvoldoende energie heeft om naar de eicel te zwemmen.

De vraag is of de verwachtingen van gene drives niet te hoog gespannen zijn. Weliswaar lukt het in het laboratorium om een turbo-eigenschap binnen enkele generaties te verspreiden, maar lukt dat ook in het wild. Evolutiebiologen zetten er grote vraagtekens bij; vraagtekens die

in een recent commentaar in Nature nog eens werden samengevat door redacteur Ewen Callaway. Cellen hebben de neiging om de gemodificeerde genen weer opnieuw te redigeren, ongeveer zoals een auto-correctieprogramma in een tekstverwerker. Daarmee halen ze de 'drive' uit de gene drive en erft de eigenschap normaal of zelfs helemaal niet meer over. Wat ook wordt onderschat is de enorme genetische variatie die er in wilde populaties bestaat. Ergens in die populatie is er een eigenschap die de gene drive onwerkzaam maakt, zoals er ook altijd ergens een eigenschap is die de betreffende plant of het betreffende insect resistent maakt tegen een bestrijdingsmiddel.

Zelfs als het lukt om deze drempels te nemen, blijven er grote vraagtekens rond het gebruik van turbogenen om wilde populaties van planten en dieren genetisch te veranderen of zelfs uit te roeien. Uitroeien van invasieve exoten, zoals de possum in Nieuw-Zeeland, kan een goed idee zijn, maar in Australië is diezelfde invasieve exoot een inheems, zelfs beschermd dier. Wat gebeurt er als een possum voorzien van een turbogeen voor uitroeiing Australië weet te bereiken, bijvoorbeeld in het ruim van een schip? Of wat als de uitroeiing van het onkruid amarant zo succesvol verloopt dat het gebruik van amarant als voe-

dingsgewas of als geneeskrachtig kruid onmogelijk wordt?

ONTWORPEN ECOSYSTEMEN

Los van de risico's dient zich nog een ander dilemma aan. De mensheid is er ongetwijfeld mee gebaat als ziekten als malaria, knokkelkoorts, slaapziekte en Lyme dezelfde weg op gaan als de pokken en – hopelijk binnenkort – polio, namelijk dat ze alleen nog voorkomen in zwaarbewaakte laboratoria. Tegelijkertijd introduceren we daarmee een technologie die het mogelijk maakt om de evolutie bij te sturen in een door ons gewenste richting. Wilde natuur verdwijnt om plaats te maken voor ontworpen ecosystemen, tuinen dus, waarin alleen plaats is voor planten, dieren en micro-organismen die ons bevallen vanwege hun uiterlijk of hun functie. We proberen, zo schrijft biologisch ingenieur Kevin Esvelt op zijn website, met ons onderzoek naar gene drives een fundamentele vergissing van ons universum recht te zetten, namelijk dat de evolutie geen moreel kompas heeft.

Diezelfde Esvelt is zich er overigens heel goed van bewust dat we de beslissingen over het al dan niet inzetten van gene drives niet kunnen en mogen overlaten aan wetenschappers. Nog afgezien van de vraag of de eventuele risico's opwegen tegen de veronderstelde baten, betekent

ingrijpen in de evolutie ook ingrijpen in het gemeenschappelijk erfgoed van de mensheid. Voor Esvelt betekent dat, dat geïnformeerde toestemming (informed consent) van het publiek nodig is voordat er zelfs maar een experiment in de vrije natuur uitgevoerd mag worden. Hij bepleit dan ook volledige transparantie, waarbij alle mails, alle data en alle subsidieaanvragen beschikbaar zijn voor iedereen. Sterker nog; hij wil octrooien gebruiken om die openheid af te dwingen bij andere universiteiten en bedrijven.

Daar blijft het niet bij. Volgens Esvelt moeten onderzoekers zonder voorwaarden vooraf het gesprek aangaan met alle betrokkenen en hun zorgen en bezwaren serieus nemen. Zo serieus dat experimenten ook gewijzigd of afgelast worden om tegemoet te komen aan die zorgen en bezwaren. In een commentaar in het toonaangevende tijdschrift *Nature* schrijft hij dat wetenschappers zich moeten realiseren dat ze niet de wijsheid in pacht hebben. De enorme consequenties van gene drives vragen om een andere, meer democratische manier van wetenschap bedrijven. ●

Met dank aan Jaco Westra, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Beeld: Agrio

VOORZICHTIGHEID GEBODEN

Volgens de Nederlandse regering is - bij monde van staatssecretaris Sharon Dijksma - voorzichtigheid geboden als het gaat om het gebruik van gene drives in de vrije natuur. Dat bleek tijdens het Algemeen Overleg Biotechnologie dat juist voor het verkiezingsreces van de Tweede Kamer werd gehouden. Voor een totaal moratorium, zoals bepleit door Esther Ouwehand van de Partij voor de Dieren, voelde ze echter weinig, omdat we dan niet voldoende informatie kunnen verwerven om nut en risico's tegen elkaar af te wegen. Met die opstelling sluit Dijksma aan bij het beleidsadvies van het RIVM over gene drives, dat medio vorig jaar is verschenen en waarin

wordt voorgesteld om alle toepassingen van gene drives - ook in het lab - vergunningplichtig te maken, zodat het instituut van geval tot geval de eventuele risico's voor mens en milieu kan beoordelen. Voor onderzoek naar gene drives wordt uitgegaan van de vergunningprocedure voor het hoogste veiligheidsniveau. In deze procedure wordt via de risicobeoordeling bepaald of er gewerkt kan worden op een lager veiligheidsniveau. Een tweede belangrijke aanbeveling is om de regelgeving zo aan te passen dat er niet onbedoeld een gene drive kan worden gemaakt en verspreid, door de toepassing van bepaalde genetische onderdelen eveneens vergunningplichtig te maken.